Tulane Medical Library

Aus der Medizinischen Klinik der Universität München
(Direktor: Geheimrat Professor Dr. Friedrich von Müller.)

Ueber intravenöse Fettbelastung.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der

medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität

München.

Vorgelegt von

Erna Rothe

aus

Kassel

1933.

Aus der Medizinischen Klinik der Universität München
(Direktor: Geheimrat Professor Dr. Friedrich von Müller.)

Ueber intravenöse Fettbelastung.

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der

medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität

München.

Vorgelegt von

Erna Rothe

aus

Kassel

1933.

Gedruckt mit Genehmigung der medizinischen Fakultät
der Universität München.
Referent: Privatdozent Dr. Hanns Baur.

Ueber intravenöse Fettbelastung.

Die ersten Angaben über intravenöse Fettinjektionen finden sich in der Literatur schon in der zweiten Hälfte des 17. Jahrhunderts. So injizierte Lower 1669 einem Hund intravenös 16 Onces Milch. Aehnliche Injektionen auch unter Verwendung von Oel wurden wiederholt von Clarke 1668, Courton 1678, Donné 1844 und Beck 1852. In allen Fällen wurde die Wirkung auf die Atmung beobachtet und wurden Fälle geschildert, wo die Tiere infolge der Injektion, entweder bald danach oder auch erst nach geraumer Zeit, unter heftiger Dyspnoe verendeten. Von den Veränderungen in der Lunge selbst aber war noch nicht die Rede, noch viel weniger wurde sie einer Untersuchung unterzogen, ausgenommen einer solchen von Beck.

Ehe die Embolie als solche erkannt wurde, wurde sie also schon des öfteren von Forschern durch Experimente hervorgerufen. Auch bei Virchow finden wir intravenöse Injektionen erwähnt, ohne daß die Erscheinungen einer Lungenembolie erkannt wurden, vielmehr gebührt F. A. Zenker das Verdienst, als erster, im Jahre 1862, einen Befund von Embolie der Lungen beschrieben zu haben. Doch maß er diesem noch keine allzu große Bedeutung bei. Ihm folgten ein Jahr später die Untersuchungen von E. Wagner, sowie 1865 und in den folgenden Jahren neue Beobachtungen und Erläuterungen (E. v. Bergmann, Busch, Scriba u. a.), die sich mit den heutigen weitgehend decken. E. v. Bergmann war der erste, der intra vitam die Diagnose auf Fettembolie stellen konnte. Scriba hat in einer Arbeit Aufklärung über das Wesen dieser Erkrankung gegeben.

Es ist natürlich, daß zur Zeit der Embolieforschung den intravenösen Fettbelastungen erhöhtes Interesse entgegengebracht wurde, eben um die Kenntnisse über Embolie zu erweitern und die Vorgänge hierbei näher und genauestens zu erforschen. Es erübrigt sich wohl, auf die natürlichen Ursachen einer Embolie wie Knochenfrakturen, Eiterungen usw., einzugehen, und ich möchte im folgenden nur von den experimentell durch künstliche Fettinjektionen hervorgerufenen Embolien reden und die Ergebnisse, zu denen die verschiedenen Forscher kamen, zusammenfassen. Immer wieder steht bei den experimentellen Untersuchungen die Frage nach Weitertransport des in die Lunge eingeschleppten Fettes neben der des Fettverbleibs und der Fettresorption im Vordergrund. Auch die Höhe der tödlichen Dosis suchte man zu bestimmen. Das Schicksal der Fettembolie in den Kapillaren bezw. die Verseifungs- und Resorptionsprozesse wurden durch Benecke und Wuttig weitgehend geklärt.

Als Versuchstiere dienten meist Kaninchen oder auch Meerschweinchen. Die intravenöse Belastung bestand hauptsächlich in der Injektion von Olivenöl bis zu 2 ccm, wie sie von Benecke, Wuttig, Fuchsig, Joachim und Macagno angewandt wurde. Letzterer gebrauchte außerdem auch Schweinefett. Zwerg injizierte Hunden in die Vena femoralis Hundefett und Jodipin (Glyzerinester von Jodfettsäuren). Wuttig verwandte auch reines Lezithin (Merck), wovon er, nachdem es mit physiologischer Kochsalzlösung bis zum Entstehen einer milchweissen Flüssigkeit geschüttelt worden war, sogar 12 ccm langsam in die Ohrvene injizierte. Doch kann hier gleich hinzugefügt werden, daß diese chemisch ziemlich unbeständige fettähnliche Verbindung von einem Molekül Glyzerinphosphorsäure mit zwei Fettsäuremolekülen leicht in ihre Komponenten zerfällt, sich daher schon kurze Zeit nach der Injektion in die Blutbahn dem histologischen Nachweis entzieht und aus diesem Grunde für die Belastungsuntersuchungen weniger geeignet erschien.

Das im anderen Fall gebrauchte Oel wurde von verschiedenen Forschern zwecks besserer Kenntlichmachung mit Farbstoffen vermischt. So injizierte z. B. Benecke mit Karmin verriebenes oder mit Alkanna gefärbtes Fett, während Wuttig der Färbung der Präparate mit Anilinfarbstoffen (Sudan III, Scharlach R) den Vorzug gab, da er in ihnen ein Mittel sah, das es ermöglicht, alles Fett in den Geweben histologisch nachzuweisen. Beneckes Untersuchungen erstreckten sich hauptsächlich auf Embolien in den Lungengefässen, was Wuttig veranlasste, einmal eine Untersuchung an der Leber vorzunehmen; denn er vermutete, daß sich die Fettresorption in anderen, speziell drüsigen Organen, vielleicht auf andere Weise vollziehe. Er erzeugte bei Versuchstieren durch Oelinjektion von 2 ccm in eine Pfortaderwurzel künstliche Fettembolie und zwar unter bestimmten Voraussetzungen. Da die Leber ein Fettdepot darstellt, hielt er es für nötig, sie durch geeignete Regulierung der Nahrungszufuhr von infiltriertem Fett zu befreien, ohne daß dadurch etwa eine Schädigung des Organismus verursacht wurde, die eine Beeinträchtigung des Versuchs herbeizuführen vermochte. Nach 5—10 Tagen wurden die Versuchstiere getötet, und Wuttig kam nach der Untersuchung der Präparate zu folgenden Ergebnissen:

Oeltropfen ließen sich sowohl in mittleren und kleineren Pfortaderästen, sowie Kapillaren nachweisen und zwar bestand zwischen Lage der Emboli und dem Druck, unter dem die Einbringung des Oels erfolgte, eine Beziehung in dem Sinne, daß mit je geringerem Drucke injiziert wurde, in desto größeren Gefässen die Emboli lagen. Umgekehrt natürlich enthielten Kapillaren umso mehr Fett, je grösser der Injektionsdruck gewählt wurde. Daß auch die Zeit Einfluß auf Verteilung der

Embolien hat, wird dadurch bestätigt, daß Kapillaren im Verhältnis zu Pfortaderästen umso reichlicher embolisiert waren, je länger die Dauer des Versuches währte. Man fand also Kapillaren noch mit Fett angefüllt, zu einer Zeit, wo es aus Pfortaderästen schon zum größten Teil geschwunden war. Eher sollte man hier im Gegenteil eine schnellere Resorption erwarten, da ja das Fett in den Kapillaren infolge seiner feineren Verteilung und der daraus resultierenden Oberflächenvergrößerung viel inniger mit den resorbierenden Elementen in Verbindung kommt. Handelte es sich um Embolien späterer Stadien, so würde man auch in Kapillaren die gleichen Veränderungen feststellen können, die bei längerem Verweilen in den Pfortaderästen auftreten. Als Grund dafür, daß derartige Veränderungen noch nicht stattgefunden hatten, wird angegeben, daß es sich um frische Embolien handelte, d. h. solche, die erst nachträglich zustande kamen, entweder durch Loslösen einzelner Teile vom größeren Emboli oder durch Weitertreiben nicht haftender Oeltropfen. Frische Emboli findet man in der Regel der Gefäßwand anliegend, ohne jede Veränderung derselben.

Als nächste Reaktion ließ sich einmal feststellen, daß eine mehr oder weniger starke Leukozyteninfiltration einsetzte (und zwar soll diese wenn auch geringe Zellansammlung, wie Benecke behauptet, schon nach wenigen Stunden zustande kommen), an die sich in weiter vorgeschrittenen Stadien eine Wucherung der Endothelzellen anschließt. Durch diese von verschiedenen Seiten der Gefäßwand heranwuchernden Zellen wird der Oeltropfen in viele kleinere zerlegt, und es kann schließlich bis zur vollkommenen Verdrängung und zum Schwund von Fett kommen und an der Stelle des Oeltropfens nur junges, zellreiches Bindegewebe zu finden sein. Eine solche Wucherung der Gefäßwandzellen ist nicht ohne weiteres mit der Proliferation von Bindegewebszellen, wie sie z. B. bei der Organisation von Thromben eintritt, zu vergleichen, denn nie fand man an ihren freien Enden abgeschlossene Emboli vor. Immer fand, wie gesagt, eine Durchdringung des Embolus statt.

Neben dieser reaktiven Wucherung der Endothelien zeigte sich bei anderen Versuchen eine vollkommen andere Art der Fettresorption: eine Fettinfiltration in die Umgebung. Die Zellen der Gefäßwand sowie die nächstgelegenen Leberzellen wiesen reichliche kleine Fettropfen auf. Da man das Fett von der Gefäßwand auf seinem Wege durch die Endothelzellen bis in die Leberzellen genauestens verfolgen konnte, ist man also berechtigt, von einem direkten korpuskulären Uebertritt des embolisierten Fettes in die Umgebung zu reden. Immer fand sich an den Stellen, wo ein derartiger Fettübertritt stattfand, eine Verminderung des Fettes in den Gefässen. Der Grund,

daß in dem einen Fall eine Zellwucherung einsetzt, während im anderen Fall nichts dergleichen zu sehen ist und dagegen ein korpuskulärer Uebertritt stattfindet, liegt nicht klar auf der Hand, ist aber wohl in der chemischen Beschaffenheit des Fettes, speziell seinem Gehalt an freien Fettsäuren, zu suchen. Versuche zeigten bei hohem Gehalt an freien Fettsäuren des zur Injektion verwendeten Fettes das Auftreten der Wucherung, bei äusserst niedrigem jedoch die Fettinfiltration.

Ergänzend sei hier noch eingeführt, daß auch in der Lunge die in der Leber gemachten Beobachtungen bestätigt gefunden wurden.

Die Aufnahme von Fett durch Wanderzellen wird von Benecke, Henke-Lubarsch u.a. konstatiert, von Wuttig dagegen in Abrede gestellt. — Nach neuerer klinischer Erfahrung kommt auch eine Ausscheidung des Fettes in korpuskulärer Form durch die Nieren vor. —

Eine Folge, die bei Embolie in keinem Falle ausbleibt, ist eine Lipämie. Sie entsteht dadurch, daß sich kleinere Fetttröpfchen vom Embolus loslösen und vom Blutserum aufgenommen werden. Von Manchen wird es als unsicher angesehen, ob es sich hierbei um eine Verseifung des Fettes handelt, oder ob sich auf anderem Wege wasserlösliche Abbauprodukte bilden. Doch ändert diese Ansicht an der Tatsache, daß sich solche Abbauprodukte bilden, nichts. Daß im Blut auch eine Lösung des Fettes durch fermentative Wirkung, nämlich die einer Lipase (deren Existenz lange umstritten war, aber dank der von Rona und Michaelis eingeführten stalagmometrischen Methode sicher bewiesen wurde), stattfindet, steht fest, doch bei enormen Mengen von Fett, wie es durch eine Embolie ins Blut gelangt, reicht diese lipolytische Wirkung des Blutes nicht aus, es tritt also eine alsbaldige Lösung des Fettes nicht ein, und es kommt dennoch zu einer Lipämie.

Die Tierversuche können nicht in jeder Hinsicht sichere Aufschlüsse über die Verhältnisse geben, wie sie bei natürlicher Fettembolie vorliegen, da bei dieser das Fett in viel feinerer Verteilung in den Kreislauf kommt. Doch konnte Wuttig sowie auch Benecke mit Hilfe der experimentellen intravenösen Fettbelastungen zu interessanten und bedeutungsvollen Feststellungen über das Schicksal des in die Blutbahn aufgenommenen Fettes kommen.

Bei natürlichen Embolien ebenso wie bei den durch künstliche intravenöse Fettinjektionen erzeugten wird Fett immer in sehr großen Mengen in der Lunge gefunden, nur zum Teil geht es hindurch und erzeugt Embolien im großen Kreislauf. Diese Ansammlung großer Fettmassen in der Lunge konnte in manchen Fällen den Grund haben, daß hier das Kapillarsystem als erstes den Fettransport aufhält. Daneben taucht aber die Frage auf, ob dieses Aufhalten des Fettes vielleicht

nicht einer Sonderstellung der Lungenkapillaren zuzuschreiben sei. Auf Grund von Versuchen mit Fettinjektionen bemühte sich Reuter, diese Frage zu beantworten. Es kam darauf an, dem injizierten Fett die verschiedensten Kapillarsysteme vorzusetzen. Einmal stellte Reuter durch intravenöse Injektion Verhältnisse her, wie sie dem bekannten pathologischen Prozeß der Fettembolie entsprechen, auf der anderen Seite wurden Fettinjektionen ins Arteriensystem vorgenommen und anschließend die Resultate beider Injektionen verglichen.

Die Versuche wurden mit Olivenöl ausgeführt, einmal an Meerschweinchen, bei denen die Injektionsmenge 0,4 g betrug, vor allem aber an Kaninchen, die intravenös 1,0—1,5 ccm bei einer Injektionsdauer von 1,29—3 Min. erhielten, während arteriell in die rechte und linke Karotis in oberflächlicher Aethernarkose 0,65 ccm, 1 ccm und 1,5 ccm Olivenöl in 2—4 (meist 3) Min. injiziert wurden, wobei die Injektion stets herzwärts gerichtet war. Untersucht wurden Lungen, Gehirn, Herz, Leber, Nieren und Milz. Schon die ersten Versuche an den Meerschweinchen schienen Reuters Vermutungen zu bestätigen. Die Tiere verendeten nach der Injektion unter Krämpfen. Bei der Untersuchung der arteriell gespritzten Tiere fanden sich schon beträchtliche Lungenembolien, auch enthielt kein anderes Organ beim Tode relativ so große Fettmengen wie die Lunge. Ebenso bewiesen die anschließend unternommenen Versuche an Kaninchen eindeutig, daß der Fettpassage im Lungenkreislauf besondere Verhältnisse zu Grunde liegen.

Die injizierten Tiere wurden nach 5 Min., 2, 8 und 14 Tagen getötet. Nach der zuerst gewählten kurzen Zeit von einigen Minuten sollte der Fettstatus unmittelbar nach der Injektion festgehalten werden, während nach 2 und mehr Tagen allen Kräften, die auf die Verteilung des Fettes von Einfluß sind, Gelegenheit geboten sein sollte, sich geltend zu machen. Da die Menge von 1,5 ccm Oel erst nach 8—14 Tagen verschwindet, erhält man nach 2—3 Tagen ein Bild, das noch nicht durch Ausscheidung oder Resorption verwischt ist. Der Befund bei den venös injizierten Tieren war folgender: immer mehr oder weniger ausgedehnte Embolien der Lunge. Gehirn, Herz, Leber waren entweder ganz frei oder es fanden sich vereinzelt Emboli vor, während die Nieren meist Emboli enthielten, manchmal wenige, manchmal zahlreiche. Im Vergleich hierzu waren die bei den arteriell injizierten Tieren gefundenen Ergebnisse zu setzen. Bei diesen wurden in allen Fällen reichliche Fettembolien der Lungen und zwar vorwiegend der Arterien festgestellt, auch war das Gehirn öfters ziemlich stark embolisiert, doch fanden sich im übrigen in den Organen nur Fettmengen, die die bei den venös injizierten Tieren kaum übertrafen. Bemerkenswert ist noch, daß sich schon 5 Min. nach der intraarteriellen Injektion erhebliche Fettmengen in der

Lunge angesammelt hatten und daß nach 2 Tagen das anatomische Bild der Lunge eines Venentieres von dem eines Arterientieres nicht mehr zu unterscheiden war. Es besteht also die Tatsache, daß die ganze Fettmenge bestrebt ist, den peripheren Kreislauf in kurzer Zeit zu durchlaufen und daß sich daher der größte Teil des Fettes unter Verschmähung anderer Kapillargebiete in der Lunge ansammelt.

Folgende Tabelle nach Reuter möge das Gesagte veranschaulichen:

Injiziert wurden:		Fett fand sich in:				
in	ccm	nach	Lunge	Gehirn	Niere	Herz
Ohrvene	1	5 Min.	0,68	—	—	—
Ohrvene	1	24 Std.	0,62	—	—	—
rechte Carotis	1	7 Min.	0,46	0,04	0,01	—
linke Carotis	0,95	$1^1/_2$ Std.	0,45	Spuren	—	Spuren
linke Carotis	1	2 Std.	0,525	0,025	—	—

Die Gründe, die diese Sonderstellung des Lungenkapillarsystems erklärlich erscheinen lassen, sind verschiedene. Erstens vermögen sich die Lungenkapillaren in Unterscheidung zu anderen durch ihre lockere Lage im Gewebe bei Stauung leicht zu dehnen, dann befinden sich in der Lunge auch viele nicht ständig vom Kreislauf berührte Kapillaren, sogenannte tote Bahnen, in denen sich das Fett ansammelt. Zweitens kommen wohl die Druckverhältnisse ausschlaggebend in Betracht. So beträgt z. B. bei einem Kaninchen der Aortendruck 100—120 mmg, der Kapillardruck 33 mmg und der Druck in Pulmonalis nur 12—15 mmg. Es ist also einleuchtend, daß der 10 mal so große Druck im großen Kreislauf das Fett durch die Kapillaren hindurchtreibt und es sich in den Lungengefäßen als Stelle des niedrigsten Druckes ansammelt und staut.

Hier sei kurz eingeschaltet, daß der Lunge auch lipolytische Eigenschaften zuerkannt werden, die sich beim Abbau von Fettembolie bemerkbar machen. Vor allem sind es französische Autoren (Roger und Binet, Sicard, Favre, Busquet und Vischniac), die zuerst auf die Bedeutung der Lunge für den Fettstoffwechsel hinwiesen und sich experimentell mit dem Fettabbau der Lunge befassten. Man versuchte morphologisch und physiologisch die Tatsache zu erklären, daß besonders nach reichlichen Fettmahlzeiten der Fettgehalt des Blutes im rechten Herzen ein größerer ist als des arteriellen Blutes und demnach ein großer Teil des durch den Ductus thoracicus dem Blute zugeführten Nahrungsfettes bei der Lungenpassage abgebaut wird. Diese arteriovenöse Differenz wurde bei der normalen Verdauung und noch mehr bei intravenösen Fettinjektionen beobachtet. Besonders eingehend beschäftigten sich Roger und Binet mit diesen Feststellungen. Sie fanden, daß sich der Fettgehalt des Blutes nach der Lungenpassage

etwa um 10% vermindert. Einem Hunde, dem intravenös Oel injiziert wurde, entnahmen sie für histologische Untersuchungen ein Stückchen Lunge und atmeten künstlich unter Abbindung eines Lappens. Es ergab sich dann, daß die Lunge, die geatmet hatte, über die Hälfte Fett verloren hatte, die abgebundene nichts. Auch histologisch ließen sich Veränderungen nachweisen. Das Fett blieb in den Gefäßen der Alveolarwände auf der venösen Einflußseite liegen und erfuhr dort eine Veränderung im Sinne einer Oxydation. Die Fetttropfen waren angenagt und am Rande gezackt. Es bildeten sich Vakuolen und Schollen, Osmium- und Sudanfärbungen wurden uncharakteristisch. Diese Oxydation soll durch ein in der Lunge enthaltenes, bei Anwesenheit von Sauerstoff wirksames Ferment hervorgerufen werden, das Roger und Binet durch Glyzerinextraktion erhalten und durch Calciumphosphat niederschlagen konnten.

Unter normalen Bedingungen bei natürlicher oder künstlicher Atmung ließ sich schon nach ¼ Std. das Verschwinden des Fettes nachweisen und nach 2 Std. war kein Fett mehr sichtbar. Roger und Binet schrieben also nach ihren Untersuchungen der Lunge eine fettzurückhaltende Funktion, Lipopexie und eine fettzerteilende, Lipodiärese, zu.

Auch deutsche Beobachtungen bestätigten diese Ansicht. Rehberg, der durch intravenöse Injektion von 1 ccm und 5 ccm Lebertran, sowie durch Sonderfütterung von Lebertran, untersuchte, wie sich diese Funktion in der künstlichen Pneumothoraxlunge verhält, fand ebenfalls die von Roger und Binet mit Lipodiärese bezeichneten, charakteristischen Bilder für das Verschwinden des Fettes. Ebenso fanden Knipping und Ponndorf bei Füllung der Lungen mit Jodipin, wie es als Kontrastmittel bei Röntgenologen und in Lungen- und Tuberkulose-Kliniken Verwendung findet, daß ein großer Teil des mit dem Blut in die Lunge einströmenden Fettes dort festgehalten und schnell verbrannt bezw. gespalten wird.

Als Gegner der Ansicht Roger und Binet's treten Markowitz, Mann, Contoni, Cacconi u. a. auf und glauben sie durch eigene Versuche widerlegt zu haben, da sie keine Gesetzmäßigkeit hinsichtlich der Blutfettverschiebung durch Lungenpassage fanden, Auch Hoppe behauptet, allerdings ohne Fettinjektionen gemacht zu haben, daß die von Roger und Binet aufgestellte Theorie von einer fettzerstörenden Tätigkeit der Lunge, die von großer Bedeutung für den Fettstoffwechsel ist, nicht zu Recht besteht.

Die Embolien, die durch einen Durchtritt des Fettes durch Lungenkapillaren im großen Kreislauf erzeugt werden, sind weitaus gefährlicher als die Lungenembolie. Unter den betroffenen Organen spielt das Gehirn die wichtigste Rolle,

wobei es sich aber nicht um Fettembolie des Gehirns allein handelt, sondern diese fast ausschließlich einer mehr oder weniger schweren Fettembolie der Lunge zugefügt ist. Daneben treten auch in Herz und Nieren Fettspeicherung und funktionelle Schädigungen auf, bei denen Verstopfung der Blutgefäße das Wesentlichste sein dürfte. Daß geringe Mengen Fett in den großen Kreislauf übergehen, ist verständlich, der Durchtritt größerer Mengen dagegen wird von Fromberg u.a. einem offenen Foramen ovale zugeschrieben (Killian fand es bei 29—30% der Fälle), während andere Forscher (Reuter, Wilke) diesem keine prinzipielle Bedeutung beimessen. In der Hauptsache wird der Fettübertritt wohl von der Herzkraft abhängig sein, denn enorme Steigerung der ganzen Herzkraft muß schließlich auch zu peripheren Embolien führen. Dies ist natürlich wegen der Gefährlichkeit der Gehirnembolien für das einzelne Individuum von großer Bedeutung. Schließlich steht der Durchtritt in den großen Kreislauf auch in Abhängigkeit von der Menge des eingeschwemmten Fettes, sowie von Weite, Dehnbarkeit und Blutdruck der Lungenkapillaren.

Ueber die quantitativen Verhältnisse der in großen und kleinen Kreislauf verschleppten Fettmengen, wie über den qualitativen und quantitativen Anteil der Ausscheidung herrscht noch keine eindeutige Kenntnis.

Auch die schwierige Frage, welches die letale Dosis verschleppter Fette bedeute, ist noch nicht übereinstimmend beantwortet. Die Unterschiede, die man durch Experimente, sowohl intravenösen als auch intraperitonealen und intramuskulären Einspritzungen, bezüglich der tödlichen Fettmenge erhielt, waren so groß, daß Quantitäten noch nicht genau festgelegt werden konnten und man noch auf Vermutungen angewiesen ist. Scriba gibt eine für den Menschen tödliche Dosis von 210 g (schätzungsweise durch Tierversuche errechnet), Gold eine solche von 100 g an, nach Landois beträgt sie 30—40 g, nach Rehberg nur 12—20 g. Macagno fand an Kaninchenversuchen, daß 1,6% des Körpergewichtes als letale Dosis genüge, nach Fuchsig führten 2 ccm pro kg Körpergewicht zum Tod. Schon aus diesen wenigen Beispielen geht hervor, wie schwankend die Menge des tödlich wirkenden Fettes angegeben ist und man muß Landois recht geben, der sagt:

„Daß wir die Menge Fett, die den Tod herbeiführt, nicht kennen, und daß sie entsprechend der Organkonstutition bei jedem Menschen verschieden sein muß."

Lange galt die Fettembolie als ein sehr gefährliches Ereignis, doch stellte sich im Laufe der Zeit erfahrungsgemäß heraus, daß Todesfälle durch Embolie doch verhältnismäßig selten sind, und daß schon eine große Menge Fett dazu gehört, bis es zum Exitus kommt, daß die meisten Fälle jedoch harmlosen Charakter haben, und ohne große allgemeine und lokale Schädigungen verlaufen.

Entgegen der bis vor einigen Jahren (1922) gültigen Annahme, daß die direkte Einführung fetter Oele in die Blutbahn wegen der Gefahr einer Embolie nur experimentell-pathologische Bedeutung habe und für die Therapie nicht verwendbar sei, wurde jetzt doch von verschiedenen Forschern versucht, die Möglichkeit einer Anwendung intravenöser Fettinjektionen für therapeutische Zwecke zu erforschen und brauchbar zu machen. Bahnbrechend auf dem Wege der therapeutisch anzuwendenden intravenösen Fettinjektionen waren wohl französische Aerzte. Besonderes Interesse wurde zunächst der Injektion von Kampferöl und der dadurch ausgelösten Kampferwirkung entgegengebracht. Schon 1918 wurde von französischen Aerzten die intravenöse Einverleibung des Kampferoels zum Nutzen angewandt, einige Jahre später auch von deutschen Autoren, die sich bisher immer durch die Vorstellung der Malignität der Embolie von derartigen Versuchen abhalten ließen. Außer dem Kampferoel wurden von verschiedenen ausländischen Forschern auch schon andere Oele intravenös eingebracht, so haben z. B. Lindemberg und Rangel (1920) beim Menschen Chaulmugraoel, Lebertran und Baumwollsamenoel eingespritzt, im gleichen Jahr Cartier ebenfalls beim Menschen 0,5—2 ccm Jodoel und zwar im ganzen bis zu 5 Injektionen innerhalb von 14 Tagen, ohne Schaden und mit gutem therapeutischen Erfolg.

Von den deutschen Aerzten waren es vor allem B. Fischer und Leo, die für die Ansicht der Verwendbarkeit intravenöser Fettinjektionen zur Therapie eintraten und sie durch zahlreiche Versuche begründeten. Zunächst bewies B. Fischer nur, daß Injektion von Olivenöl mit oder ohne Kampfer nicht gefährlich zu sein braucht, daß sogar im Tierexperiment relativ erhebliche Mengen von Oel vertragen werden (0,2 ccm Oliven- oder Kampferöl pro kg Körpergewicht), selbst wenn die Injektion längere Zeit täglich wiederholt wird. Die französischen Forscher, besonders Le Moignic, schenkten schon dem therapeutischen Effekt mehr Beachtung, nämlich der eigentlichen Kampferwirkung, der besonders schnellen und starken Wirkung auf das geschwächte Herz.

Leo prüft mittels intravenöser Kampferölinjektion die übrigen bekannten Wirkungen des Kampfers, z. B. die Steigerung der Atemgröße. Als Versuchstiere dienten wieder Kaninchen, denen 0,5 ccm Ol. camph. in 1½—2 Min. injiziert wurde. Nachdem die Atemgröße der Tiere vorher durch Morphin herabgesetzt war, ergab sich nach der Injektion eine deutliche Steigerung, die nach jähem Anstieg bis auf das dreifache des Wertes nach Morphin emporstieg, um dann bald schnell wieder abzusinken. Einige Zeit darauf erfolgte ein neuer Anstieg, diesmal allmählich und andauernd, der noch nach 5 Stunden nicht beendet war und meist den Anfangswert wieder beträchtlich

übertraf. Bei dem Versuch fiel auf, daß die Steigerung der Atemgröße fast unmittelbar im Anschluß an die Kampferœlinjektion erfolgte. Es war nicht sicher anzunehmen, daß sich die geringe Oelmenge von 0,2 ccm Ol. camph. 0,02 g auf 1 kg Körpergewicht in der kurzen Zeit von 2 Min. von Vene aus durch die Lunge in Medulla oblongata verbreitet und dort die erregende Wirkung ausgelöst haben sollte. Die zur Erklärung ausgeführten Versuche mit reinem Olivenoel ergaben eine fast gleich große Steigerung der Atemgröße, sodaß man also annehmen darf, es handele sich um einen Reflexact, indem die Oelanschoppung in den Lungenkapillaren zu einer Erregung geführt hat. Stellt man eine Atemkurve nach Olivenoelinjektion in Vergleich zu einer solchen nach Kampferoelinjektion, so wird außer dem gleichen ersten Anstieg ein nicht unbedeutender Unterschied ersichtlich. Im ersten Fall sinkt die Atemgröße nach dem ersten jähen Abfall meist allmählich und gleichmäßig weiter, während im zweiten Fall nach dem analogen Abfall wieder ein allmählicher, stetiger Anstieg einsetzt. Diesen zweiten Anstieg darf man nach der Meinung Leo's wohl auf eine Kombination von örtlicher Oelwirkung und resorptiver Kampferwirkung zurückführen.

Als reine Kampferwirkung konnte Leo die Erregung der Großhirnrinde bei Tieren beweisen, die vorher durch ein Hypnotikum gelähmt worden war. So werden also durch intravenöse Injektion von Kampferoel Wirkungen auf Gehirn und damit auch auf Atmung ausgeübt. Von Le Moignic wurde ja schon die Wirkung auf das geschwächte Herz festgestellt und da nichts dagegen spricht, daß auch die anderen Kampferwirkungen, z. B. Erweiterung der Lungengefässe usw. gleichzeitig ausgelöst werden, ist man zu dem Ergebnis gekommen, daß bei intravenösen Injektionen die Gesamtheit der Kampferwirkung zur Geltung kommt.

Es sei hier noch kurz erwähnt, daß Leo auch intravenöse Injektionen von Lezithinemulsionen (Lezithin ex ovo purissimum, Merck) ausgeführt hat, um die von Nerking angegebene Abschwächung der Narkotika durch solche Emulsionen zu prüfen. Die Emulsion wurde durch tagelanges Schütteln des Lezithins in physiologischer Kochsalzlösung hergestellt, in einer Konzentration von 1—2% und es wurden davon 5—10 ccm ein- oder mehrmals injiziert. Die Ergebnisse der unternommenen Versuche führten Leo dazu, dieser abschwächenden Wirkung der Lezithinemulsion auf die Narkotika keine Bedeutung beizumessen. Festzustellen war dagegen eine giftabschwächende Wirkung auf Morphin, weshalb gegebenfalls eine intravenöse Injektion von Lezithinemulsion bei Morphinvergiftungen brauchbar sei.

Außer Leo war es vor allem, wie schon erwähnt, B. Fischer, der die intravenöse Kampferœlinjektion propagierte,

und zwar veranlassen ihn folgende Gründe dazu: Erstrebt wird eine rasche Wirkung, die durch intravenöse Injektion zu erzielen und infolge der Verteilung des Oeles auf zahlreiche Kapillaren auch sehr intensiv ist, während eine subkutane Injektion demgegenüber große Mängel aufweist. Einmal ist sie schmerzhafter und dann wird auch das injizierte Oel viel schlechter resorbiert. Es ist also möglich, daß man durch intravenöse Einverleibung mit 1 ccm Kampherœl eine raschere und intensivere Wirkung erzielt als mit 2—3 ccm subkutaner Injektion. Außerdem sind die therapeutischen Indikationen des Kamphers sehr vielseitig, besonders wenn es auf rasche Wirkung ankommt. Angezeigt wäre eine Anwendung bei Pneumonie, wo ja der Kampher immer eine Rolle gespielt hat und wo intravenöse Kampherœlinjektionen auch schon verschiedentlich mit gutem Erfolg ausgeführt worden sind.

Es liegt überhaupt nahe, die kapilläre Fettembolie der Lunge zur Beeinflussung des Lungengewebes bei krankhaften Veränderungen zu verwerten. Da die Oeltropfen auf zahlreiche Kapillaren verteilt und in ständiger inniger Berührung mit dem Blut sind, wird das Medikament schnell dem Organismus und zwar unmittelbar dem Blut zugeführt. Die Wirkung und Verteilung ist demnach anders als bei anderen Anwendungsarten, und es eröffnen sich also neue Aussichten auf Beeinflussung krankhafter Vorgänge im Körper.

Die Feststellungen Fischer's, nach denen man einem Kaninchen unbeschadet 0,2 ccm Olivenœl pro kg Körpergewicht einspritzen kann, ließen ihn zu dem Schluß kommen, daß dieser Menge etwa 10 ccm für einen Menschen von 50 kg entsprächen. Daß sogar unter Umständen viel größere Mengen vertragen werden können, zeigt ein Fall von Fiebiger aus dem Jahre 1901, wo durch das Versehen einer Krankenschwester einem Patienten 50 ccm Olivenœl injiziert wurden, ohne daß diese Injektion den Exitus zur Folge hatte. De Rochement will sogar bei 28 Patienten 5—200 Gramm reinsten Olivenœls ohne Nachteile injiziert haben.

Man kann also behaupten, daß die intravenöse Injektion von in Oel suspendierten Medikamenten nicht außerhalb des Bereiches der Möglichkeit steht, obwohl früher niemand daran gedacht hätte. Außerdem können ja die für therapeutische Zwecke zu verwendenden Oelmengen sehr gering gewählt werden und eine Menge von 10 ccm wird kaum in Frage kommen. Mehrmals am Tage verabfolgte Einzeldosis von Ol. camph. z. B. betrug 1 ccm, bei Ol. camph. forte die Hälfte. Mit diesen geringen Oelmengen werden die mit einer intravenösen Injektion verbundenen Gefahren wohl vermieden werden können und die Injektionen können auch wiederholt werden, wenn die Zeitabstände nicht zu gering sind.

Fischer will mit seiner Anregung natürlich nicht die

wahllose Injektion aller irgendwie in Oel gelösten Medikamente befürworten. Vorsicht ist bei jeder Oelinjektion geboten, da auch im Tierversuch hin und wieder tödliche Ausgänge vorkommen. Besonders ist der Schnelligkeit und dem Druck bei der Injektion Beachtung zu schenken und beides möglichst gering zu wählen. Auch Hanslik und Karsner warnen vor wahlloser Injektion von Arzneimitteln. Die Möglichkeit einer intravenösen Anwendung ist erst für jedes einzelne Präparat am Tier zu prüfen und festzustellen.

In den erwähnten Versuchen über intravenöse Fettbelastung fanden sich außer dem einmal geprüften Fettgehalt des Blutes und dem Nachweis des Fettes in den verschiedensten Organen usw. keine näheren Angaben über das Verhalten und die Schwankungen des Fettspiegels unmittelbar nach der intravenösen Fettbelastung. Es wurde nur von B. Fischer, sowie auch von Busquet und Vischniac das rasche Verschwinden von Oel aus dem Blute nach intravenöser Injektion festgestellt. Deshalb habe ich an eigenen Versuchen von intravenöser Fettbelastung an Kaninchen das Verhalten des Blutfettspiegels verfolgt, der durch mehrere Blutabnahmen und deren Fettbestimmungen kontrolliert wurde. Bevor ich die Versuche selbst schildere, möchte ich kurz die angewandte Methode der Blutfettbestimmungen erläutern. Es ist die von F. Rückert im Oktober 1931 veröffentlichte Mikrobestimmung des Blutfettes. Sie hat gegenüber andern Methoden (z. B. nach Bloor oder Bang) den Vorteil, daß sie wegen der geringen Ausgangsmengen und methodischen Einfachheit ein genaues Verfolgen des Blutfettes in kurzen Abständen ermöglicht.

Das zu untersuchende Blut wurde durch Einstich in die Ohrvene des Kaninchens erhalten und durch Kapillarattraktion in einem U-förmigen Refraktometerröhrchen aufgefangen. Nachdem das Blut nun durch Zentrifugieren in Blutkuchen und Serum geschieden ist, erhält man durch Ritzen mit einer Feile und Abbrechen des U-Röhrchens das Serum isoliert.

Das zu untersuchende Serum gelangt darauf in ein besonderes Röhrchen, wo es mit alkoholischer Säurelösung vermischt und auszentrifugiert wird. Dieses Schleuderröhrchen, Hämolipokrit genannt, ist in seinen Ausmaßen so klein wie möglich konstruiert, um mit geringsten Serummengen auszukommen. Es besteht aus einer kleineren unteren Ampulle, in die das Serum mit einem Gummischlauch hineingesaugt wird, und einem größeren oberen Mischraum, in den das Serum durch Nachsaugen von Säure in die kleinere Ampulle hineingelangt. Der obere Mischraum geht in eine graduierte Meßkapillare über, in der sich das Fett beim Zentrifugieren ansammelt. Der Rauminhalt der beiden Ampullen und der Meßkapillare besitzt keine absoluten Maße, sondern stehen nur in einem bestimmten Verhältnis zueinander. Der durchschnittliche ab-

solute Rauminhalt der Serumkammer beträgt etwa 0,15 ccm. Serumkammer, Mischraum und Gesamtskala verhalten sich wie 25 : 125 : 1. Die in den Lipokriten aufzuziehende Säure besteht aus 70% Schwefelsäure von dem spez. Gew. 1,616. Diese Konzentration greift einerseits die Fette nicht mehr an, ermöglicht andererseits noch eine Hydrolyse der Eiweißsubstanzen, ferner gewährleistet das genügend hochliegende spez. Gew. das Auszentrifugieren der Fettpartikel. Nötig ist bei der Anwendung ein Mischungsverhältnis von 1 Volumanteil Serum zu 4 Volumanteilen Schwefelsäure. Um die Gleitfähigkeit der Fettpartikel in dem Säuregemisch und das Zusammenschmelzen beim Ausschleudern zu verbessern, wird der Schwefelsäure Amylalkohol zugesetzt und außerdem noch zwecks besserer Sichtbarmachung der Fettsäule geringe Mengen von Methylenblau.

Im Mischraum des Lipokriten ist also nach der Füllung das vorgeschriebene Verhältnis von Serum zu Schwefelsäure enthalten. Die nachgesogene Säure in der Serumampulle dient nur zur Ausfüllung des Raumes und vermischt sich, da sie spezifisch schwerer ist als der Inhalt des Mischraumes, beim zentrifugieren nicht mit diesem. Die Meßkapillare ist auf Volumprozente der Serumampulle geeicht. Sie umfaßt 4 ccm% und ist in 100 Teilstriche eingeteilt, wovon demnach jeder einzelne 0,04 ccm% bedeutet. Da nun nach Untersuchungen Rückerts das spez. Gew. des Gesamtblutfettes bei 1 oder wenig darüber liegt, so stimmt der abgelesene Volumprozentwert fast genau mit dem Gewichtsprozentwert überein. Man braucht daher die abgelesene Teilstrichzahl nur mit 40 zu multiplizieren, um den Fettwert in mg% zu erhalten.

Nachdem nun der Lipokrit durch Ansaugen von Serum und Säuregemisch gefüllt ist, wird er in eine passende Metallklammer eingespannt und gut durchgeschüttelt. Dann wird das Schleuderröhrchen 3 Minuten in ein Wasserbad von 50 Grad C. gebracht und nach 24stündigem Stehen lassen bei 3—4000 Umdrehungen 10 Min. lang zentrifugiert. Anschliessend kann man nach langsamer Erwärmung im Wasserbade die Höhe der gelb gefärbten Fettsäule, die den Gehalt an Gesamtlipoiden darstellt, bequem ablesen, wobei auch halbe Teilstriche noch gut abzuschätzen sind.

Wird das Schleuderröhrchen gleich nach der ersten Erwärmung zentrifugiert, so soll nach Angabe Rückerts der Wert für die phosphorfreien Gesamtlipoide abgelesen werden können, während man nach 24 Stunden den Fettsäureanteil der Phosphatide durch Subtraktion der Erstwerte finden könne. Nach Beobachtungen in der hiesigen Klinik ist aber eine solche fraktionierte Extraktion nicht brauchbar. In meinen Versuchen, bei denen nur jeweils der Gehalt des Blutes an Gesamtlipoiden festgestellt werden sollte, war jedoch die Rückertsche Methode vollkommen ausreichend.

Die von mir zur Fettbelastung verwandte Injektionsflüssigkeit ist eine 10%ige Olivenœlemulsion (10 gr. Olivenœl, 5 gr. Gummi arab. ad 100 Wasser). Die injizierten Dosen betrugen 11 bis 32 ccm, in der Mehrzahl der Fälle etwa 18—20 ccm, was schon eine erhebliche Belastung bedeutet, da das mittlere Volumen des Gesamtblutes bei einem Kaninchen mit dem mittleren Körpergewicht von 3000 gr. nach Winterstein etwa 150 ccm beträgt. Die jeweils bei den Versuchstieren eingespritzte Emulsionsmenge, sowie die genaue Zeitdauer der Injektion sind anschließend in den Darstellungen einzelner Versuche genau angegeben. Aus den Blutabnahmen vor der Fettinjektion wurde der Normalblutfettgehalt des Versuchstieres festgestellt, wobei es nicht unbedingt notwendig war, daß zu dieser Bestimmung das Nüchternblut des Tieres zur Untersuchung kam, da bei Kaninchen keine Verdauungslipämie auftritt, sogar nicht einmal bei Fettfütterung. Nach dieser ersten Blutabnahme aus einer Ohrvene erfolgte dann die Fettinjektion in die Vene des anderen Ohres. Nun wurde durch mehrere Blutabnahmen nach der Injektion und zwar in Zeitabständen von wenigen Minuten bis zu mehreren Stunden das Verhalten des Blutfettspiegels kontrolliert.

*

Tabelle I. **Tier 1.** *Gewicht: 3,75 kg.*

Blutabnahmen:	Serum:	Fettgehalt in mg%
1. Vor der Injektion	normal	280
2. 10 Min. nach „ „	leicht hämorrhagisch	320
3. 25 „ „ „ „	„ „	160
4. 55 „ „ „ „	„ „	200
5. 85 „ „ „ „	„ „	320
6. 115 „ „ „ „	milchig	400

Menge der Injektionsflüssigkeit: 18 ccm.
Dauer der Injektion: 7 Minuten.

Bei dem Versuchstier ließ sich kurze Zeit nach der Injektion eine starke Beschleunigung der Atmung feststellen.

Tabelle II: **Tier 2.** *Gewicht: 3,5 kg.*

Blutabnahmen:	Serum:	Fettgehalt in mg%
1. Vor der Injektion	normal	200
2. 15 Min. nach „ „	hämorrhagisch—milchig	400
3. 20 „ „ „ „	„ „	420
4. 50 „ „ „ „	„ „	240
5. 80 „ „ „ „	„ „	320
6. 110 „ „ „ „	„ „	400
7. 140 „ „ „ „	normal	280

Menge der Injektionsflüssigkeit: 19 ccm.
Dauer der Injektion: 7 Minuten.

Außer einer geringen Beschleunigung der Atmung war das Befinden am 1. Tag normal, am 2. Tag erheblich verschlechtert. Nach 3 Tagen Exitus.

Sektionsbefund:

Außerordentliche Blähung des Magens und der Eingeweide. — Fettgehalt aus dem linken Ventrikel: 8,6 g%.

Histologische Untersuchung:

Gehirn und Leber: kein Fett.
Lunge: sehr fetthaltig.

Tabelle III a. **Tier 3.** *Gewicht: 3,3 kg.*

Blutabnahmen	Serum:	Fettgehalt in mg%
1. Vor der Injektion	normal	160
2. *2 Min. nach „ 1. „	„	120
3. 2 „ „ „ 2. „	„	160
4. 7 „ „ „ 2. „	„	160
5. 14 „ „ „ „	gelb	180
6. 17 „ „ „ „	goldgelb	240
7. 32 „ „ „ „	leicht hämorrhagisch	260
8. 57 „ „ „ „	„ „	280
9. 87 „ „ „ „	„ „	240
10. 197 „ „ „ „	etwas milchig	320

Menge der Injektionsflüssigkeit: 20 ccm,
Dauer der Injektion: 4 Minuten.

* In diesem Falle erfolgte die Injektion in zwei Teilen, das heißt, es wurden je 10 ccm in je 2 Min. injiziert. Nach der Injektion beschleunigte Atmung, am folgenden Tage wieder normal.

Tabelle III b.

Blutabnahmen:	Serum:	Fettgehalt in mg%
1. Vor der Injektion	klar, hellgelb	340
2. 2 Min. nach „ „	geringe milch. Trübung	360
3. 72 „ „ „ „	„ „ „	360
4. 75 „ „ „ „	„ „ „	460
5. 90 „ „ „ „	„ „ „	400
6. 105 „ „ „ „	„ „ „	400

Menge der Injektionsflüssigkeit: 11 ccm.
Dauer der Injektion: 3 Minuten.

Nach der Injektion schnelle Atmung.
Erneute Blutabnahme nach 24 Stunden ergibt einen Fettgehalt von 800 mg%. Es kann sich bei diesem Wert um eine bei Kaninchen häufig beobachtete Spontanlipämie handeln; schon am nächsten Tag war der Fettgehalt auf 480 mg% gesunken, am übernächsten Tag auf 440 mg% und näherte sich nach 10 Tagen mit einem Wert von 200 mg% dem normalen Fettgehalt von 160 mg%.

Tabelle IV. **Tier 4.** *Gewicht: 4,1 kg.*

Blutabnahmen:	Serum:	Fettgehalt in mg%
1. Vor der Injektion	normal	400
2.* 2 Min. nach der 1. „	„	400
3. 10 „ „ „ 2. „	leicht hämorrhagisch	440
4. 3 „ „ „ 3. „	„ „	400
5. 2 „ „ „ 4. „	„ „	420
6. 45 „ „ „ 4. „	stark „ goldgelb	600
7. 60 „ „ „ 4. „	leicht hämorrhagisch	560
8. 90 „ „ „ 4. „	„ „	480

Menge der Injektionsflüssigkeit: 32 ccm.
Dauer der Injektion: 4 Minuten.

* Die Injektion erfolgte in 4 Teilen, das heißt, es wurden je 8 ccm in je 1 Minute injiziert. Blutabnahmen und Injektionen wurden unmittelbar aufeinanderfolgend ausgeführt.
Nach 3 Tagen Exitus.

Histologische Untersuchung:

Gehirn, Leber, Nieren normal.
Lunge: große Fettmengen eingelagert.

Tabelle V. **Tier 5.** *Gewicht: 3,68 kg.*

Blutabnahmen:	Serum:	Fettgehalt in mg%
1. Vor der Injektion	normal	120
2. 10 Min. nach „ „	stark hämorrhagisch	100
3. 25 „ „ „ „	leicht „	—
4. 55 „ „ „ „	„ „	160
5. 75 „ „ „ „	„ „	220
6. 195 „ „ „ „	„ „	160
7. 375 „ „ „ „	„ „	220

Menge der Injektionsflüssigkeit: 16 ccm.

Dauer der Injektion: 5 Minuten.

Tier zeigt nach der Injektion keinerlei Anzeichen einer Beeinträchtigung des Befindens.

Blutabnahme nach 20 Stunden ergibt einen Fettgehalt von 320 mg%. Bei 3 weiteren Abnahmen in Zeitabständen von je 24 Stunden fand ich Fettwerte von:

1. 240 mg%; 2. 180 mg%; 3. 160 mg%.

Tabelle VI. **Tier 6.** *Gewicht: 3,8 kg.*

Blutabnahmen:	Serum:	Fettgehalt in mg%
1. Vor der Injektion	normal	200
2. 5 Min. nach „ „	„	200
3. 180 „ „ „ „	gelb	360
4. 210 „ „ „ „	leicht hämorrhagisch	220
5. 225 „ „ „ „	„ „	240
6. 245 „ „ „ „	„ „	200
7. 255 „ „ „ „	„ „	200

Menge der Injektionsflüssigkeit: 16 ccm.

Dauer der Injektion: 10 Minuten.

Nach der Injektion stark beschleunigte Atmung.

Tabelle VII. **Tier 7.** *Gewicht 4,8 kg.*

Blutabnahmen:	Serum:	Fettgehalt in mg%
1. Vor der Injektion	hellgelb	100
2. 15 Min. nach „ „	gelb und ganz leicht hämorrhagisch	160
3. 20 „ „ „ „	„ „	160
4. 35 „ „ „ „	„ „	180
5. 45 „ „ „ „	„ „	200
6. 48 „ „ „ „	„ „	160
7. 78 „ „ „ „	„ „	120
8. 90 „ „ „ „	„ „	100

Menge der Injektionsflüssigkeit: 19 ccm.

Dauer der Injektion: 8 Minuten.

Tier zeigt keine Beeinträchtigung des Befindens im Anschluß an die Injektion.

Tabelle VIII. **Tier 8.** *Gewicht: 3,8 kg.*

Blutabnahmen:	Serum:	Fettgehalt in mg%
1. Vor der Injektion	normal	200
2. 15 Min. nach „ „	leicht hämorrhagisch	280
3. 18 „ „ „ „	„ „	280
4. 28 „ „ „ „	„ „	240
5. 35 „ „ „ „	goldgelb	220
6. 70 „ „ „ „	„	200
7. 90 „ „ „ „	normal	200

Menge der Injektionsflüssigkeit: 16 ccm.

Dauer der Injektion: 7 Minuten.

Nach der Injektion kurz andauernde Beschleunigung der Atmung.

Tabelle IX. **Tier 9.** *Gewicht; 3,75 kg.*

Blutabnahmen:	Serum:	Fettgehalt in mg%
1. Vor der Injektion	normal	200
2. 2 Min. nach „ „	goldgelb	240

Die Injektion von 10 ccm erfolgte in 1 Minute.
Nach der zweiten Blutabnahme wurden weitere 8 ccm in 8 Min. injiziert.
Befinden des Tieres stark beeinträchtigt, nimmt Seitenlage ein. Nach 2 Stunden getötet.

Es sind enthalten in:

a) Leberblut: 280 mg% Fett.
b) Vena cava: 220 mg% Fett.
c) „ portalis: 260 mg% Fett.
d) Rechtem Vorhof 280 mg% Fett.
e) Lungenvene: 200 mg% Fett.

Serum von a, b, c und e leicht hämorrhagisch.
Serum von d stark hämorrhagisch.

Tabelle X.

Zusammenfassung.

Veränderung des Fettwertes nach	Tier									
	I	II	III a	III b	IV	V	VI	VII	VIII	IX
2 Min.			−40	+20	0					+40
5 „				.			0			
7 „			0							
10 „	+40				+40	−20				
14 „			+120							
15 „		+200						+60	+80	
17 „			+80							
18 „									+80	
20 „		+220						+60		
25 „	−120					−120				
28 „									+40	
32 „			+100							
35 „								+80	+20	
45 „					+200			+100		
48 „								+60		
50 „		+40								
55 „	−80									
57 „			+120							
60 „					+160					
1 Std. 10 Min.									0	
1 „ 12 „				+20						
1 „ 15 „				+120		+100				
1 „ 18 „								+20		
1 „ 20 „		+120								
1 „ 25 „	+40									
1 „ 27 „			+80							
1 „ 30 „				+60	+80			0	0	
1 „ 45 „				+60						
1 „ 47 „			+160							
1 „ 50 „		+200								
1 „ 55 „	+120									
2 „ 22 „		+80								
3 „ — „					+160					
3 „ 15 „						+40				
3 „ 30 „							+20			
3 „ 45 „							+40			
4 „ 5 „							0			
4 „ 15 „							0			
6 „ 15 „						+120				

Bei der Durchsicht der Tabellen fällt auf, daß der Blutfettspiegel im Verhältnis zu der doch ziemlich beträchtlichen injizierten Fettmenge nur eine geringe Erhöhung aufweist, die im Mittel etwa 120—160 mg% betrug. Die höchsten Fettwerte wurden durchschnittlich einige Stunden (1—2 Stunden) nach der Injektion gefunden, während einige Minuten nach derselben der Fettgehalt des Blutes überhaupt nicht, oder wenigstens nicht nennenswert gestiegen war (z. B. 20—40 mg%) in manchen Fällen (Tabelle 1, 3a, 5), sogar merkwürdigerweise eine geringe Verminderung erkennen ließ. Eine solche Verminderung des Blutfettes unter die Norm konnte auch von Seemen in seinen Untersuchungen über den Fettgehalt des Blutes nach Operationen feststellen, wo das vorübergehend in die Blutbahn gelangte Fett nicht nur rasch wieder verschwand, sondern sich auch, allerdings erst nach einigen Tagen, der regelrechte Blutfettgehalt verminderte. Ebenso wurde nach traumatischen Gewebsverletzungen oft nach der Erhöhung des Blutfettgehaltes im weiteren Verlauf ein Absinken unter die Norm beobachtet. Aus dem Befund, daß auch bei klinisch eindeutiger Fettembolie der Blutfettspiegel unter die Norm sinkt, geht hervor, daß sich das Blutfett am Vorgang der Fettembolie beteiligt. Als Erklärung dieses Vorganges nimmt man eine Aenderung im Emulsionszustand des Blutfettes an, die ihre Ursache in einer Aenderung der Oberflächenspannung des emulgierten Blutfettes hat, bewirkt durch Eiweißabbaustoffe, bzw. Aenderung in der Zusammensetzung der Bluteiweißkörper und Elektrolyte.

Ein Blutfettwert, der dem Normalwert entsprach, oder sich diesem näherte, stellte sich entweder schon nach einigen Stunden oder erst nach mehreren Tagen wieder ein.

Aus dieser nach der intravenösen Fettinjektion auftretenden verhältnismäßig geringen Erhöhung des Blutfettgehaltes geht wieder hervor, daß die Hauptmasse des Fettes in der Lunge zurückgehalten wird. Bei Injektionen von 10 ccm der 10%igen Olivenœlemulsion in 2 Min. in die eine Ohrvene wurde also, da einige Minuten nach und sofort bei der Injektion eine Blutabnahme aus der Vene des anderen Ohres keine Erhöhung des Blutfettspiegels aufwies, in dieser kurzen Zeit von 2 Min. etwa 1 g, also pro Min. 0,5 g Fett von der Lunge und den Geweben aufgehalten. In dem mittleren Volumen von 150 ccm des Gesamtblutes bei einem Kaninchen würde, nach den in den Versuchen gefundenen Anfangswerten von durchschnittlich 250 mg%, der Gesamtfettgehalt des Blutes etwa 0,38 g betragen. Zu diesen 0,38 g Fett kommen noch die durch die Injektion von 20 ccm der 10%igen Oelemulsion einverleibten 2 g Fett, sodaß also, falls alles Fett im Blut verbliebe, in diesem nach der Injektion ein Fettgehalt von 2,38 g, also eine etwa 7 fache Erhöhung nachzuweisen sein müßte.

Demgegenüber lassen aber die gefundenen Höchstwerte nur eine Erhöhung von 0,16—0,2 g erkennen.

Auffallend ist demnach in den Versuchen, wie schnell das Fett durch die Lunge abgefangen wird — was im Gegensatz zu der Ansicht von Flick und Traum steht, nämlich daß der erste Fettschub das Lungenfilter glatt durchdringe, und das Fett erst später in den Organen zurückgehalten werde — und ferner das spätere Loslassen des Fettes aus der Lunge, wofür die nach 1—2 Stunden gefundenen Höchstwerte sprechen.

Die Sera der verschiedenen Blutabnahmen zeigten meist ein anderes Aussehen als das normale, an Serumfarbstoffen sehr arme und deshalb fast wasserklare Kaninchenserum. In fast allen Fällen ließ sich eine hellgelbe bis goldgelbe, hämorrhagische Farbe des Serums nach der Fettinjektion erkennen, die auch häufig bestand, wenn der Fettgehalt des Serums dem normalen Blutfettgehalt der ersten Abnahme entsprach.

Bei hohem Fettgehalt zeigte sich außerdem die bei Lipämie häufig beobachtete milchige Trübung des Serums. In Fall 2., wo das Ventrikelblut einen Fettgehalt von 8,6 g% aufwies, wurde das Serum besonders stark verändert gefunden. Außer dem stark milchigen, trüben Aussehen war es geronnen, fast speckig fest und liess sich erst durch längeres kräftiges Rühren wieder in flüssigen Zustand bringen, wobei allerdings ein geringer fester Rückstand erhalten blieb.

In der Beschaffenheit des Blutes selbst konnte im allgemeinen eine beschleunigte Gerinnung festgestellt werden, was auch Stuber und seine Mitarbeiter im Tierversuch nach intravenöser Einspritzung von Cholesterinestern beobachteten. Besonders Neutralfette lösen eine ausgesprochene beschleunigte Gerinnung aus. Während Bordet und Delange nur bei Lezithin Gerinnungsbeschleunigung sahen, fanden dies Stuber und Partsch ganz im allgemeinen bei Fetten.

Daß es durch die mehrmaligen Blutabnahmen zu einer Aderlaßlipämie kommt, ist bei der zu einer Blutfettbestimmung nötigen Serummenge von 0,15 ccm ausgeschlossen.

Die Versuchstiere 6—9 waren einige Zeit vor der Injektion kastriert worden, doch konnte ein auffallend anderes Verhalten des Blutfettspiegels wie bei den normalen Tieren nicht festgestellt werden.

Literatur.

Winterstein: Handbuch der vergleichenden Physiologie *I*, 1.
Henke-Lubarsch: Handbuch der spez. path. Anat. und Hist. *I*, 1.
Flournoy: Inaug. Diss. Straßburg 1878.
Benecke: Zentralblatt für allg. Pathol. u. path. Anat. 37 (1905), S. 173.
Wuttig: Beitrag zur path. Anat. und zur allg. Path. 37 (1905), S. 378.
Reuter: Frankfurter Zeitschrift für Path. 17 (1915), S. 205.
Lepehne: Klinische Wochenschrift 1922.
Urtel: Klinische Wochenschrift 1922, S. 371.
Leo: Deutsche medizinische Wochenschrift 1920. Nr. 38.
Leo: Deutsche medizinische Wochenschrift 1922.
Koch: Deutsche Zeitschrift für Chirurgie 186 (1924).
B. Fischer: Verhandlung der deutschen path. Gesellschaft 1914, S. 279.
Fromberg: Mitteil. aus dem Grenzgebiet der Medizin und Chirurgie 26 (1913), S. 23.
Rona u. Michaelis: Biochemische Zeitschrift, Bd. 31 (1911).
v. Seemen: Deutsche Zeitschrift für Chirurgie 1930, Bd. 230.
Hoppe: Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin. Bd. 89, 1. und 2. Seite 97.
Killian: Deutsche Zeitschrift für Chirurgie.
Knipping u. Ponndorf: Beitr. Klin. Tbc, 63 (1926), S. 329.
Rehberg: Beitr. Klin. Tbc, 64 (1926), S. 718.
Sakai: Biochemische Zeitschrift, Bd. 31 (1911), S. 345.
Rückert: Klinische Wochenschrift 1931, 4.

Zum Schluß möchte ich mir erlauben, Herrn Privatdozent Dr. Baur, dem Oberarzt der Klinik, für die Ueberlassung des Themas, die Unterstützung bei der Bearbeitung und die Uebernahme des Referats meinen besten Dank auszusprechen.

Lebenslauf.

Am 4. April 1909 wurde ich als Tochter des Architekten Magistratsbaurat Ernst Rothe und seiner Ehefrau Martha, geb. Petschofsky in Kassel geboren. Ostern 1916 trat ich in die Luisenschule zu Kassel ein, ging aber schon nach 2 Jahren in das städtische Lyzeum mit Oberlyzeum über. Seit Ostern 1923 besuchte ich dann die Städtische Studienanstalt der realgymnasialen Richtung, wo ich am 6. März 1929 die Reifeprüfung ablegte. Im Sommersemester 1929 begann ich mein Studium der Zahnheilkunde in Marburg a./Lahn und bestand dort im Anschluß an das 3. Semester die zahnärztliche Vorprüfung. Die folgenden 4 Semester meines Studiums verbrachte ich in München und erhielt hier am 24. Dezember 1932 die Approbation als Zahnärztin.

Erna Rothe.

Buchdruckerei Karl Zeeb, Dornstetten (württbg. Schwarzwald.)